



TITLE:

多成分Gray-Scott型モデルによる分化スポットパターンの構成 (散逸系の数理: パターンを表現する漸近解の構成)

AUTHOR(S):

高木, 拓明

CITATION:

高木, 拓明. 多成分Gray-Scott型モデルによる分化スポットパターンの構成 (散逸系の数理: パターンを表現する漸近解の構成). 数理解析研究所講究録 2010, 1680: 68-79

ISSUE DATE:

2010-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/141331>

RIGHT:

多成分 Gray-Scott 型モデルによる分化スポットパターンの構成

奈良県立医科大学・医学部物理学教室 高木 拓明 (Hiroaki Takagi)

Department of Physics, School of Medicine,
Nara Medical University

Gray-Scott モデルは、生物代謝の解糖系で見られる自励振動現象を説明する自己触媒反応モデル (Selkov モデル) を簡略化したモデルである [13, 14]。この単純な二成分モデルの反応拡散系から、自己複製スポットパターンをはじめ、実に豊かなパターンが形成されることを数値的に示した Pearson の研究 [28] を画期として、多くの研究者がこのモデルに注目し、様々な理論的・実験的な研究がなされて来た。その影響は数学分野のみに留まらず、生命の起源研究や人工生命研究といった分野にもインスピレーションを与えた。ここではその事例とも言える筆者の研究、即ち、多成分に拡張した Gray-Scott モデルで実現される自己複製スポットを細胞の原型的モデルととらえ、パターンダイナミクスのクラス分類を行った構成論的研究について紹介したい [33]。

1 研究の背景と目的

生物の形態形成においては、細胞が自律的な区画要素として存在する。細胞は安定に自己複製でき、様々な細胞タイプに分化する能力も有している。そして細胞群を基により高次の構造物である組織が形成されていく。化学物理においては、形態形成を実現する為の標準的な道具立てとして反応拡散系が用いられるが、こうした複雑な生物の形態形成を反応拡散系の枠組みで捉えられるかを考える場合、少なくとも以下の点を満たすモデルが求められるだろう。

- 要素としての区画構造が化学反応によって自発的に形成される。
- 区画構造が安定に自己複製できる。
- 区画構造同士が相互作用を通じて化学成分の状態を多様化できる。

なおここでは、現実の細胞をその詳細にわたって正確に記述するのではなく、上述の条件が成立するメカニズムを探る為に、構成論的なモデリングの立場をとる。そこで、区画構造としてスポット構造を考えるとすれば、自己複製スポットパターンの形成は Gray-Scott モデル (GS モデルと略記) で実現できる [13, 28, 29, 30]。その様な自己複製スポットパターンは、CIMA 反応や FIS 反応といった化学反応系の実験によっても見いだされ [6, 24]、スポットパターンに対する解析解やスポット分裂現象への漸近解析 [7, 8, 31, 32]、大域的な分岐解析によってスポット自己複製とその連鎖を数学的に特徴づけようとする研究 [26, 27] 等、

様々な理論的、数値的な研究も進められており、それらの知見を生かすことが可能である。他方、相互作用を通じた要素の状態の多様化に関しては、近年、動的システムとしての細胞分化の研究が発展を遂げた [10, 11, 12, 19, 20, 21, 22, 23]。ここでは、細胞構造の存在は仮定された上で、各々の細胞は多数の化学成分による複雑な反応ダイナミクスとして記述され、細胞間には化学成分の拡散や輸送を通じた相互作用が存在し、更に細胞内の化学成分の総和が2倍に増えると、細胞が分裂するものとする。これらの設定の上で、一般的な現象として細胞分化が実現され、生ずる細胞タイプやそれらの頻度分布が摂動に対して安定である事も示された。更に、細胞状態がカオスを伴う様な不安定な状態から分化した場合には、幹細胞からの階層的な分化が自発的に起こる事も見出されている。この幹細胞は自分も含め他の細胞タイプを生み出せるのに対し、後になって現れて来る細胞タイプは、より制限された細胞タイプしか生み出せないと言う階層性が生じることは、細胞生物学で言う状態決定とコンシステントである。

以上を踏まえると、双方のアプローチを統合することで、区画構造の自発的な形成と増殖、その内部状態の自発的な分化を共に実現することが反応拡散系で可能かどうかを問う事は自然であろう。この目的の為、我々はGSモデルを多成分の複雑な化学反応ネットワークを含む形に拡張した。スポットが自己複製と内部状態の分化を継続するには、その分裂過程と内部の複雑な化学反応ダイナミクスの間に適切な結び付きが組織されていなければならない。ここでは複雑な反応ネットワークを取ることで、その様な関係が如何にして組織され得るかを調べた。

2 モデルとパターン解析法

2.1 モデル

GSモデルは、以下のような二成分の基質・消費型の反応拡散系である。

$$\begin{aligned}\partial u(t)/dt &= D_u \nabla^2 u(t) - u(t)v(t)^2 + A(1.0 - u(t)) \\ \partial v(t)/dt &= D_v \nabla^2 v(t) + u(t)v(t)^2 - Bv(t)\end{aligned}\quad (1)$$

ここで u は基質であり、 v は自己触媒反応を行いつつ基質を消費する成分である。このモデルには、拡散項のない常微分方程式とした場合に、 $u = 1.0$ 、 $v = 0.0$ の自明な解のみを持つ状態と、それに加えて $u = \frac{A \pm \sqrt{A^2 - 4AB}}{2A}$ 、 $v = \frac{A \pm \sqrt{A^2 - 4AB}}{2B}$ の2解を持つ状態（一方は安定解、他方は不安定解）が存在し、パラメータ A 、 B についての相図を描くと、双方に対応する相に挟まれた狭い領域において、様々なパターン形成が実現される。ここでは、スポットの自己複製と分化を共に達成する為のモデルとして、GSモデルを以下のように多自由度に拡張したモデルを扱う。

$$\begin{aligned}\frac{\partial u_i(x, t)}{\partial t} &= D_u \nabla^2 u_i(x, t) + A(1 - u_i(x, t)) - u_i(x, t) \sum_{j=1}^Q \sum_{k=1}^Q W_i^{(j, k)} v_j(x, t) v_k(x, t) \\ \frac{\partial v_i(x, t)}{\partial t} &= D_v \nabla^2 v_i(x, t) - Bv_i(x, t) + v_i(x, t) \sum_{j=1}^P \sum_{k=1}^Q W_j^{(i, k)} u_j(x, t) v_k(x, t)\end{aligned}\quad (2)$$

ここで、 $u_i(x, t)$ は P 種類のうち i 番目の基質成分の濃度であり、 $v_i(x, t)$ は Q 種類のうち i 番目の消費成分の濃度である。反応行列 $W_i^{(j, k)}$ の含まれている項は、これらの化学成分に

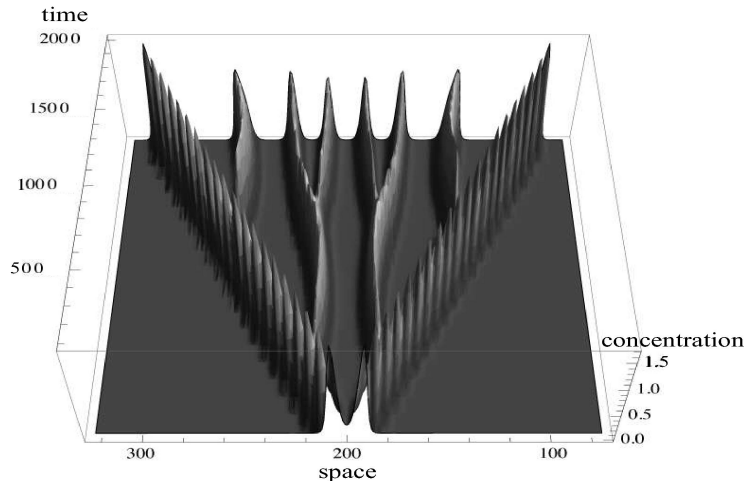


図 1: Gray-Scott モデルによる自己複製パターン。スポット構造が維持されるパラメータである、 $D_u = 2.0$, $D_v = 0.020$, $A = 0.020$, $B = 0.060$ を採用した。初期条件としては、系の中心部の幅 10 の領域に、基質成分を $u = 0.50$ 、消費成分を $v = 0.25$ とする条件を採用し、系全体にスポットパターンが広がっていく過程を解析した（この図では v 成分のみを表示）。数値積分には刻み幅として $\Delta t = 0.010$, $\Delta x = 1.0$ を用いたが、より小さな時間刻み幅を用いても結果は定性的に変化しないことは確認している。

よる複雑な触媒反応ネットワークを表しており、モデルの振舞いは W の選択による。各々の基質成分 $u_i(x, t)$ は一定割合 (A) で産み出され、一方、基質、消費成分共に、それぞれ一定の割合で破壊されていく。各々の成分の拡散定数は、基質成分なら共通に D_u 、消費成分なら共通に D_v とし、更に $D_u > D_v$ と仮定する。これは GS モデルにおけるスポット形成にとっての必要条件である。このモデルは Cronhjort と Blomberg によって提案されたモデルの拡張と考えることができ [5]、 $P = 1$, $Q = 1$, $W_1^{(1,1)} = 1$ とする事によって、通常の GS モデルと同一になる。なお、ここでは $P = 3$ かつ $Q = 20$ という大自由度の系を調べた。 P , Q の値を変え様々な反応ネットワークをシミュレーションで調べた結果、反応ネットワークをランダムに選んでいる限り、次節以降で述べる一連の現象は、少数自由度の場合には起こらないことを確認した為である。反応ネットワーク W には、各消費成分の複製反応が、 $k(0 \leq k \leq K)$ 本のランダムに選ばれた他のプロダクト成分によって触媒されるという条件の下、触媒反応が存在するか ($W = 1$)、存在しないか ($W = 0$) の 2 値が割り振られる。 $K = 4, 5, 6$ の場合を調べたが、この範囲内であればモデルの定性的な性質は K の値に依らない。我々は、沢山の異なる反応ネットワークのシミュレーションを行ない、この系の振舞いを少数個のタイプに分類した。空間の次元に関しては主に 1 次元系を調べたが、2 次元系についても同様の分類が適応可能であることを確認している。

2.2 ダイナミクスを特徴づける統計量

スポットのダイナミクスを定量的に特徴づける為に、ここで 2 種類の量を導入する。これらはダイナミクスの多様性を計測する為の指標である。一番目の量は化学成分の多様性 $S_i(nT)$ であり、これはスポットごとに以下の様に定義される。

$$\begin{aligned}
S_i(nT) &= -\sum_{j=1}^Q P_i^j(nT) \log(P_i^j(nT)), \\
P_i^j(nT) &= \bar{v}_i^j(nT) / \sum_{j=1}^Q \bar{v}_i^j(nT), \\
\bar{v}_i^j(nT) &= (1/T) \sum_{t=(n-1)T}^{nT} v_i^j(t), \quad (n=1,2,\dots),
\end{aligned}$$

ここで、 v_i^j は i 番目のスポットの中心位置での j 番目の消費成分の濃度である。平均を取る際に用いる時間間隔 T は、スポットが分裂する典型的な時間スケール ($T = 1000$) に設定した。この量は各スポットにおいて、連続する分裂の間での、スポットの実行的な化学成分の多様性を示している。

2 番目の量は局所 KS エントロピー h_i である。この量は、局所リアプノフ指数のうち、正の成分の和として定義されるが [16]、各スポットの周囲の限られた領域における化学反応のダイナミクスについて、タンジェントベクトルを計算し、 T ごとに平均した量である。つまり、この量は各スポットにおいて、連続する分裂の間での、スポット内部の化学反応ダイナミクスの実行的な多様性を示している。これら二つの指標によって、スポットのダイナミクスの多様性が定量化され、その分布形状等を通じてパターンダイナミクスの分類が可能となった。

3 シミュレーション結果

3.1 ダイナミクスの分類

数千個のランダムに選んだ反応ネットワーク W について、モデル (2) の数値計算を行ない、その振舞いのタイプ分類を行なった結果、見られた振舞いは以下の 3 種類に大きく分類された。(各々の種類の割合は、(i) 87.8% (ii) 10% (iii) 2.2% (case I 2%, case II 0.2%) であった。)

(i) 固定点タイプ

このタイプでは、各スポット内の化学成分の濃度は同一の固定点になるか、幾つかの固定点になるかのどちらかである。この場合も、各タイプについて見れば、スポットは等距離に並んでいる。

(ii) 振動タイプ

このタイプは、更にネットワークやパラメータ値 A 、 B の選び方によって、以下のように、非カオス的、間欠的、強くカオス的、という 3 つに分類し得る。

- 非カオス的振動

スポットの空間パターンは時間的に固定され、各々のスポットの中では、時間的に化学成分の濃度が周期的、あるいは準周期的に振動する場合。スポットによる振動の位相差に従った空間伝搬波が存在する場合もある (図 2(a) 参照)。

- 時空間欠性 (STI)

スポットの空間パターンがラミナー領域とバースト領域に明確に分かれ、特徴的な時空間パターンを形成する場合 (図 2(b) 参照)。各々のスポットは、ある程度の時間に渡って連続的に規則的なダイナミクスを示した後、カオス的なダイナミクスに突然変化する、と言う変化の過程を繰り返す。このダイナミクスの大変化時にも、スポット構造そのものは維持されている。規則的なダイナミクスとカオス的なダイナミクスの間の間

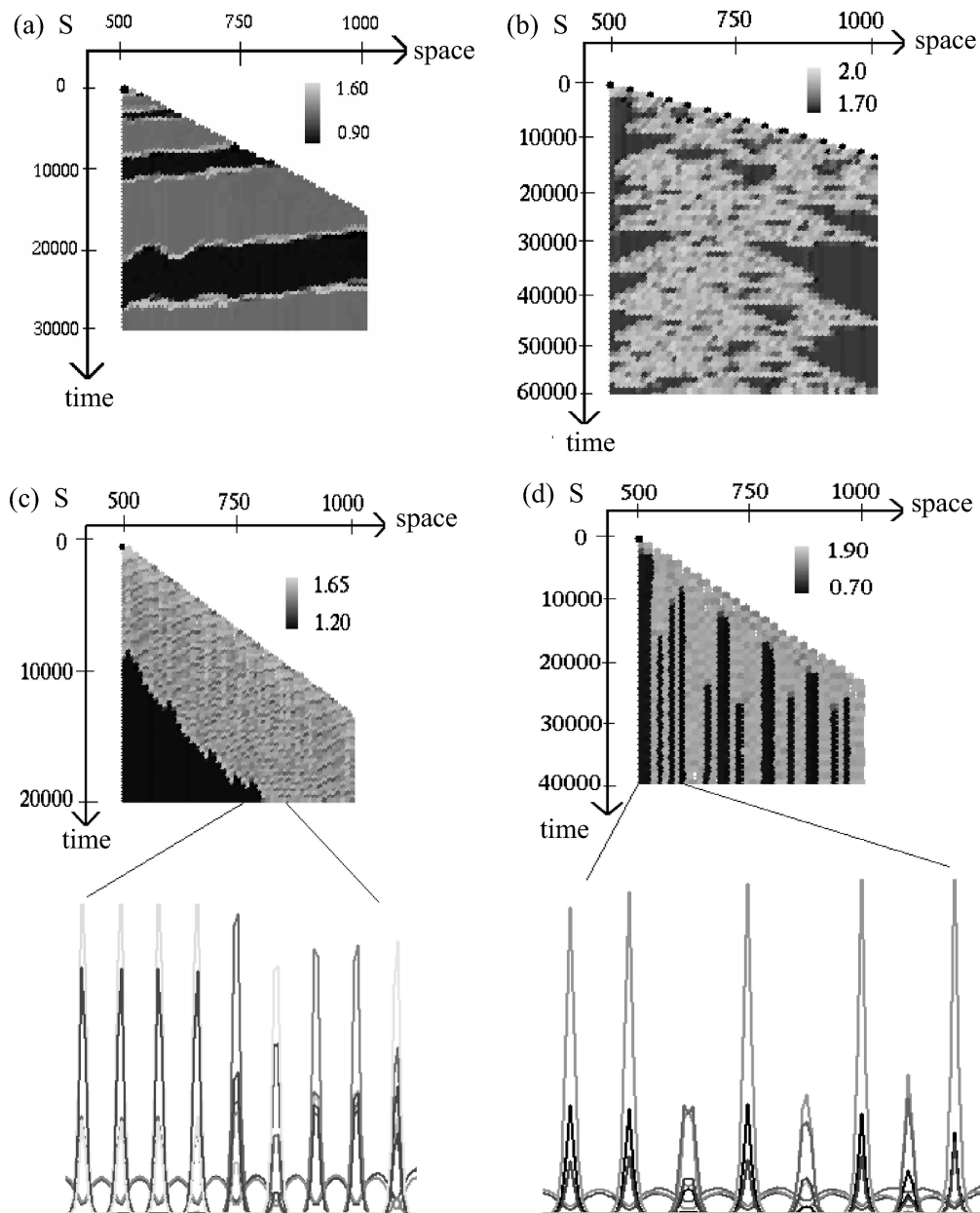


図 2: 空間伝搬波 (a)、時空間欠性 (b)、分化 (c, d) の時空パターンの一例。全空間の半分 (中心から右端) の領域における、化学成分の多様性 $S_i(nT)$ の時空パターンを、グレースケール表示を用いて示した。これらは異なる反応ネットワークを使用している。分化するタイプについては、 $u_i(x, t)$ と $v_j(x, t)$ のスナップショットパターンの一部を併せて表示してある。以下全ての例で、化学成分の多様性と局所 KS エントロピーは空間幅 7、時間幅 1000 で計算している。

欠的な移り変りは、時空間欠性 (STI) として知られており、結合写像格子系 (CML) で盛んに研究されたものである [4, 17, 18]。STI の場合、空間ラミナーのサイズ分布はベキ分布に従い、その指数は 1.67 となるが、我々のモデルの場合においてもラミナーサイズ分布を計測したところ、1.67 に近いベキ分布が得られたことから、本パターンダイナミクスも CML での STI と同じ普遍性クラスに属するものであると予想される。

- 時空カオス (STC)

各々のスポットにおける化学成分の濃度はヘテロクリニック軌道の周りを時間的にカオス的に変化するが、スポット構造自体はほとんどの時間で存在している様な場合。どの時間においても、化学成分の濃度はスポット間で変化しているが、その全時間平均は、全スポットにおいてほぼ同一である。この場合、スポットは自己複製するだけでなく、消滅する事もある [26, 27]。

(iii) 分化するタイプ

スポットが幾つかの状態に分化する場合。このタイプは、反応ネットワークの選択によって、更にケース 1 とケース 2 に分けられる。

- ケース I 分化

この場合、時間と共に、スポットは内部と外部のタイプに分化する (図 2(c) 参照)。内部のタイプでは、化学成分の濃度は固定点に落ち、一方、外部のタイプでは、反応ネットワークやパラメータの値によって、固定点、周期振動、カオスの振動のいずれかのダイナミクスを示す。ここで、スポットの化学成分の多様性は、外部のタイプの方が大きい。内部のタイプは、化学成分の多様性が低く、固定点に落ちているので局所 KS エントロピーは 0 となる。ここで用いたパラメータ値では、反応ネットワークに依存して、外部のタイプの局所 KS エントロピーは正、あるいは 0 となる。

- ケース II 分化

この場合、スポットはケース I 分化の場合と同様、異なる 2 つの状態に分化する。時間発展初期のスポットは弱いカオス的な振動を示すが、スポット分裂の後に、そのスポットは自分と同じ弱いカオス的な振動を示すスポットか、あるいは固定点スポットを生ずる。この場合は、分化は空間的な内部／外部という軸では起こらず、むしろ、カオス的な振動を示すスポットが、ある程度の空間的な距離において周期的に残るパターンとなる (図 2(d) 参照)。つまり、スポットのサイズと、隣り合う 2 つのカオススポットの間の平均距離と言う、2 つの異なる空間スケールが生じる。この場合、カオス的なスポットはより高い化学成分の多様性を持ち、局所 KS エントロピーも正である一方、固定点スポットはより小さな化学成分の多様性を持ち、局所 KS エントロピーは 0 となる。

ケース I、ケース II 分化共に、分化の際には、スポットの内部ダイナミクスは弱いカオス振動から固定点へと変化を示し、更にこの分化過程は短い期間内で起こる為、分化過程の短い過渡期を除いて、スポットの状態は明確に別々のタイプに分類される。分化ケース I と II との違いは、自発的分化の能力にある。ケース I の場合、外部領域に存在するカオス的なスポットは、その外側の領域からの化学成分の流入を通じて維持されている。外部領域のスポットがカオス的である間だけ外側のタイプから内側のタイプへの分化が継続するが、外側

のスポットのダイナミクスまで固定点に落ちてしまえば、分化過程は消滅し、結果として、内部のタイプの成長も止まる。一方、ケース II の場合、2つのタイプのスポットの存在割合は、微小な揺らぎはあるものの、ほぼ一定に保たれる。この場合、カオススポットからの分化はある割合で起こり続け、結果として、カオススポットが空間的に分散して残る。そして、この分化パターンは境界条件にも依存しない。

また、全系のリアプノフスペクトルでは、STI、STC の場合と比較して、ケース II 分化は、双方の中間の弱いカオス状態を示していることも確認した。

3.2 分化タイプの分析

我々は特に分化過程に興味があるので、このタイプについてより詳しい解析を行なった。具体的には分化パターンの相図や初期条件依存性、マクロな摂動に対する安定性、そして1次元系に加えて2次元系での分化パターンの実現可能性を調べた。ここでは、分化を示す様な反応ネットワークのうち、少数の特定の物について調べたが、得られた結果は、このタイプにはほぼ共通に見出されるものである。

分化タイプの初期条件依存性では、固定点ダイナミクスのスポットは、もはや他のタイプのスポットには分化出来ず、自己複製するだけになること、十分に成分が多様な初期条件から始めるとカオス的なスポットが現れるが、初期条件の多様性が減少していくに従い、カオス的なスポットの出現割合が減少して来ることが分かった。つまりカオスタイプスポットからの分化は不可逆的である。そして、最終パターンの中から一つのカオススポットを、新しい培地に移して、そこでのスポットパターン形成の初期条件として使うと、ほとんど同一の分化パターンを回復できるが、カオス的なスポットを生み出すのに十分な成分の多様性を同一の初期条件として持つ、沢山のスポットを始めに用意すると、全てのスポットのダイナミクスは固定点に落ちることも分かった。即ち、全てカオス的な状態は不安定であり、更に初期条件の対称性から全てのスポットのダイナミクスが相互作用によって固定点に落ちてしまうのである。この様に、最終的なパターンは、ダイナミクスの履歴とスポット間の相互作用に依存した安定性を有する。これは細胞集団の実験で見いだされているコミュニティ効果とコンシステントである [15]。

さらに、分化現象の一般性をみる為に、モデル (2) を一次元だけでなく、二次元でも調べた。ここでは、1次元系の場合の例と同じ反応ネットワークを用い、2次元系でのシミュレーションを、パラメータ A 、 B 、 D_u 、 D_v の値を様々に変えて行なったところ、ケース I 分化、ケース II 分化共に実現することが分かった (図 3, 4 参照)。ケース II 分化については、カオススポットの配置は、一次元の場合と同様、複雑なパターンを成している。ここから分化現象の一般性が示唆される。

4 まとめと議論

以上、多成分に拡張した GS モデルの反応拡散系において、スポットの分化が起こる事を見た。それは、カオス的なスポットが自己複製するか、あるいは固定点ダイナミクスのスポットパターンへと分化する、と言うものであった。最初のスポットタイプは他のタイプのスポットを作れる多能性を持つので、“幹細胞型” スポットと見做す事が可能である。チューリングの先駆的な研究以来 [34]、反応拡散系を生物の形態形成に関係づけようとする多くの

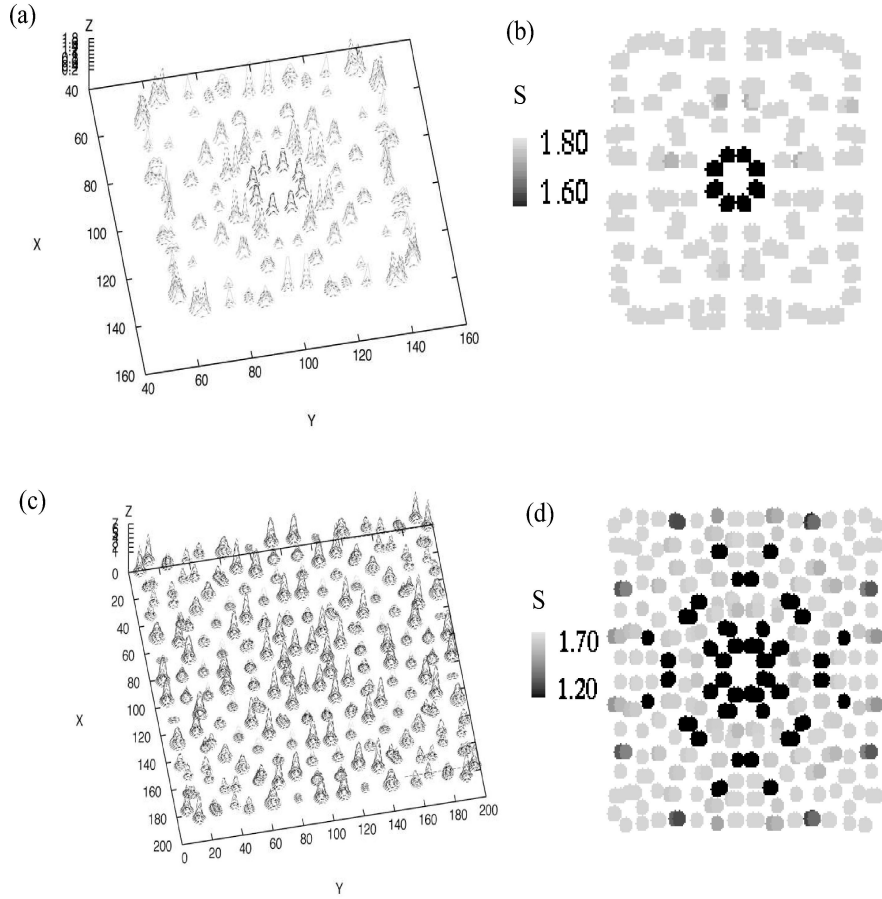


図 3: 2次元系での分化の例。(a) はケース I 分化、(c) はケース II 分化。十分にスポットパターンが広がった状態でのスナップショットを表示した。それぞれ、対応する化学成分の多様性 $S_i(nT)$ も、(b)、(d) に示している。パラメータ値は、ケース I 分化では $A = 0.02$ 、 $B = 0.15$ 、 $D_u = 3.0$ 、 $D_v = 0.03$ 、ケース II 分化では $A = 0.02$ 、 $B = 0.08$ 、 $D_u = 5.0$ 、 $D_v = 0.05$ とした。

努力が払われて来たが、これまで研究されて来た系は、生物のパターン形成に見られる複雑さ、例えば幹細胞からの細胞分化、分化した細胞タイプの固定化、発生過程の不可逆性と安定性を記述し得るものとしては不十分であった。ここで研究した我々のモデルは、細胞構造を事前に仮定する事なしに、反応拡散系において幹細胞が自然に出現する、と言う事を示しており、このギャップを埋める方向へ向けた第一歩と考えることができよう。

またケース II 分化においては、2つの異なる空間スケールが出来る事は興味深い。自然界や社会における多くのパターン形成においては、幾つかの空間スケールを有する階層構造が見られる。我々の例は、その様な構造の雛型が、反応拡散系において構成し得る事を示している。また、沢山の反応ネットワークの振舞いが、わずか3タイプに大きくは分類可能であるということも指摘しておくべき点である。

GS モデル以外の反応系を用いても、同様の結果が得られるのかという結果の普遍性に関する点、分化過程を実現し得る最小の化学成分数 [35] やネットワーク構造の解析、更には分岐解析などを通じた分化のメカニズムを明らかにする事は、共に今後の課題として残されている。

また、我々のモデルは反応拡散過程以外のメカニズムを含まないので、ここでの研究は原始細胞の増加と多様化に通ずる原始進化の研究にも関連性がある。ここで扱ったような自己触媒性を有する化学反応の重要性はアイゲンらによって指摘されている [9]。そこで展開されたハイパーサイクルモデルは、しかし、短絡化やパラサイトへの耐性のなさが問題とされたが [2]、空間構造との関係でパラサイトへの耐性を高めると言う方向性が模索されている [1, 3, 5, 25]。これらの研究と比較した場合、今回の結果は原始細胞の安定な増殖過程と共に、それらの多様化の過程も説明するものにもなっている点で、より原始進化の過程に迫ったものであるということが言える。

チューリングの先駆的な研究以来、反応拡散系は深く研究され、少数自由度の化学成分については、解析の道具立てが発展してきた。ここでは、大自由度の反応拡散系において新しい時空パターンの生成が可能であることを見た。今後、生物の発生過程に関連して、反応拡散系の更なる可能性を開拓することがより重要になって来るであろう。その際、今回の大自由度反応拡散系の研究が、その一つの方向性を示すものになることを我々は期待している。

本研究は筆者と金子邦彦氏（東大院総合文化研究科）との共同研究であり、氏に感謝致します。

参考文献

- [1] Boerlijst, M. C., Hogeweg, P. [1991] “Spiral wave structure in pre-biotic evolution: Hypercycles stable against parasites” *Physica D* **48** 17-28; [1995] “Spatial gradients enhance persistence of hypercycles” *Physica D* **88** 29-39.
- [2] Bresch, C., Niesert, V. & Harnasch, D. [1980] “Hypercycles, parasites and packages” *J. Theor. Biol.* **85** 399-405; Niesert, V., Harnasch, D. & Bresch, C. [1980] “Origin of life between Scylla and Charybdis” *J. Mol. Evol.* **17** 348-353.
- [3] Chaçon, P., Nuño, J. C. [1995] “Spatial dynamics of a model for prebiotic evolution” *Physica D* **81** 398-410.

- [4] Chat  , H., Manneville, P. [1988] “Spatio-temporal intermittency in coupled map lattices” *Physica D* **32** 409-422.
- [5] Cronhjort, M. B., Blomberg, C. [1997] “Cluster compartmentalization may provide resistance to parasites for catalytic networks” *Physica D* **101** 289-298.
- [6] De Kepper, P., Perraud, J.J, Rudovics, B. & Dulos, E. [1994] “Experimental study of stationary Turing patterns and their interaction with traveling waves in a chemical system” *Int. J. Bifurcation and Chaos* **6** 1077-1092.
- [7] Doelman, A., Kaper, T. J. & Zegeling, P. A. [1997] “Pattern formation in the one-dimensional Gray-Scott model” *Nonlinearity* **10** 523-563.
- [8] Doelman, A., Gradner, R. A. & Kaper, T. J. [1998] “Stability analysis of singular patterns in the 1-D Gray-Scott model: a matched asymptotic approach” *Physica D* **122** 1-36.
- [9] Eigen, M., Shuster, P. [1979] *The Hypercycle: A Principle of Natural Self-Organization* Berlin: Springer-Verlag.
- [10] Furusawa, C., Kaneko, K. [1998] “Emergence of rules in cell society: Differentiation, hierarchy, and stability” *Bull. Math. Biol.* **60** 659-687.
- [11] Furusawa, C., Kaneko, K. [1998] “Emergence of multicellular organisms with dynamic differentiation and spatial pattern” *Artificial Life* **4** 79-93.
- [12] Furusawa, C., Kaneko, K. [2000] “Origin of complexity in multicellular organisms” *Phys. Rev. Lett.* **84** 6130-6133.
- [13] Gray, P., Scott, S. K. [1983] “Autocatalytic reactions in the isothermal, continuous stirred tank reactor: isolas and other forms of multistability” *Chem. Eng. Sci.* **38** 29-43.
- [14] Gray, P., Scott, S. K. [1984] “Autocatalytic reactions in the isothermal, continuous stirred tank reactor: oscillations and instabilities in the system $A+2B\rightarrow 3B, B\rightarrow C$ ” *Chem. Eng. Sci.* **39** 1087-1097.
- [15] Gurdon, J. B., Lemaire, P. & Kato, K. [1993] “Community effects and related phenomena in development” *Cell* **75** 831-834.
- [16] Kaneko, K. [1989] “Towards thermodynamics of spatiotemporal chaos” *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **99** 263-287.
- [17] Kaneko, K. [1985] “Spatiotemporal intermittency in coupled map lattices” *Prog. Theor. Phys.* **74** 1033-1044.
- [18] Kaneko, K. [1989] “Pattern dynamics in spatiotemporal chaos” *Physica D* **34** 1-41.

- [19] Kaneko, K., Yomo, T. [1994] “Cell division, differentiation, and dynamic clustering” *Physica D* **75** 89-102.
- [20] Kaneko, K., Yomo, T. [1997] “Isologous diversification: A theory of cell differentiation” *Bull. Math. Biol.* **59** 139-196.
- [21] Kaneko, K., Yomo, T. [1999] “Isologous diversification for robust development of cell society” *J. Theor. Biol.* **199** 243-256.
- [22] 金子 邦彦編 [2001] 複雑系のバイオフィジックス, 共立出版.
- [23] 金子 邦彦 [2003,2009] 生命とは何か –複雑系生命科学へ–, 東大出版会.
- [24] Lee, K. J., McCormick, W. D., Pearson, J. E. & Swinney, H. L. [1994] “Experimental observation of self-replicating spots in a reaction-diffusion system” *Nature* **369** 215-218.
- [25] McCaskill, J. S. [1997] “Spatially resolved in vitro molecular ecology” *Biophysical Chemistry* **66** 145-158.
- [26] Nishiura, Y., Ueyama, D. [1999] “A skeleton structure of self-replicating dynamics” *Physica D* **130** 73-104.
- [27] Nishiura, Y., Ueyama, D. [2001] “Spatio-temporal chaos for the Gray-Scott model” *Physica D* **150** 137-162.
- [28] Pearson, J. E. [1993] “Complex patterns in a simple System” *Science* **261** 189-192.
- [29] Petrov, V., Scott, S. K. & Showalter, K. [1994] “Excitability, wave reflection, and wave splitting in a cubic autocatalysis reaction-diffusion system” *Phil. Trans. R. Soc. A* **347** 631-642.
- [30] Rasmussen, K. E., Mazin, W., Mosekilde, E., Dewel, G. & Borckmans, P. [1996] “Wave-splitting in the bistable Gray-Scott model” *Int. J. Bifurcation and Chaos* **6** 1077-1092.
- [31] Reynolds, W. N., Pearson, J. E. & Ponce-Dawson, S. [1994] “Dynamics of self-replicating pattern in reaction-diffusion systems” *Phys. Rev. Lett.* **72(17)** 2797-2800.
- [32] Reynolds, W. N., Ponce-Dawson, S. & Pearson, J.E. [1997] “Self-replicating spots in reaction-diffusion systems” *Phys. Rev. E* **56(1)** 185-198.
- [33] Takagi, H., Kaneko, K. [2001] “Differentiation and replication of spots in a reaction-diffusion system with many chemicals” *Europhys. Lett.* **56** 145-151; Takagi, H., Kaneko, K. [2002] “Pattern Dynamics of a Multi-component Reaction Diffusion System: Differentiation of Replicating Spots” *Int. J. of Bifurcation and Chaos* **12(11)** 2579-2598.

- [34] Turing, A. M. [1952] “The chemical basis of morphogenesis” *Phil. Trans. Roy. Soc. B* **237** 37-72.
- [35] Wackerbauer, R., Sun, H. & Showalter, K. も、3変数に拡張した GS モデルを用いて、カオスによる相分離を発見しているが、多能性カオススポットからのスポットの分化はそこでは見られていない。([2000] “Self-segregation of competitive chaotic populations” *Phys. Rev. Lett.* **84** 5018-5021.)